

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト ⁸ (参考)
C 0 7 C 323/63		C 0 7 C 323/63	4 C 0 3 7
A 6 1 K 31/196		A 6 1 K 31/196	4 C 0 8 6
31/245		31/245	4 C 2 0 4
31/343		31/343	4 C 2 0 6
31/404		31/404	4 H 0 0 6

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 8 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号	特願2000-395413(P2000-395413)	(71)出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22)出願日	平成12年12月26日 (2000.12.26)	(72)発明者	和田 久弥 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72)発明者	浅沼 肇 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(74)代理人	100074114 弁理士 北川 富造

最終頁に統く

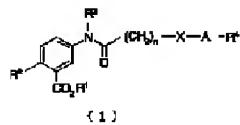
(54)【発明の名称】 アミノ安息香酸誘導体

(57)【要約】

【課題】 VEGFによって誘導される血管新生が関与する疾患の治療及びVEGFによって誘導される病的状況の改善のためのVEGF受容体拮抗剤として用いられる化合物を提供すること。

【解決手段】 下記式(1)

【化19】



(1)

(式中、R¹は水素原子又は炭素原子数1-6のアルキル基であり、R²は式R⁵S(式中、R⁵は炭素原子数1-6のアルキル基である。)で表される基又は下記式(2))

【化20】

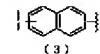


(2)

(式中、R⁶は水素原子又は炭素原子数1-6のアルキル基である。)で表される基であり、R³は水素原子又

は炭素原子数1-6のアルキル基であり、R⁴は炭素原子数1-4-20のアルキル基であり、Xは下記式(3)

【化21】



(3)

又は下記式(4)

【化22】



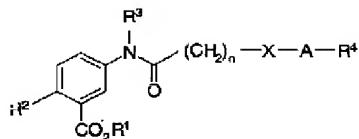
(4)

【式中、Yは酸素原子又は式N R⁷(式中、R⁷は水素原子又は单結合である。)で表される基である。】で表される基であり、Aは酸素原子又は式N(R⁸)CO(式中、R⁸は水素原子又は炭素原子数1-6のアルキル基である。)で表される基であり、nは0又は1である。】で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(1)

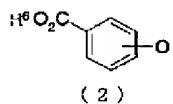
【化1】



(1)

(式中、R¹は水素原子又は炭素原子数1-6のアルキル基であり、R²は式R⁵S（式中、R⁵は炭素原子数1-6のアルキル基である。）で表される基又は下記式(2)

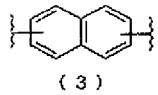
【化2】



(2)

(式中、R⁶は水素原子又は炭素原子数1-6のアルキル基である。）で表される基であり、R³は水素原子又は炭素原子数1-6のアルキル基であり、R⁴は炭素原子数14-20のアルキル基であり、Xは下記式(3)

【化3】



(3)

又は下記式(4)

【化4】



(4)

[式中、Yは酸素原子又は式N R⁷（式中、R⁷は水素原子又は単結合である。）で表される基である。]で表される基であり、Aは酸素原子又は式N(R⁸)CO（式中、R⁸は水素原子又は炭素原子数1-6のアルキル基である。）で表される基であり、nは0又は1である。]で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項2】式(1)において、R¹が水素原子であり、R⁴がオクタデシル基であることを特徴とする請求項1記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項3】請求項1又は2記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含むことを特徴とするVEGF受容体拮抗剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血管内皮細胞の特異的増殖因子であるVEGFの受容体への結合を阻害するVEGF受容体拮抗剤に関する。

【0002】

【従来の技術】VEGF（vascular endothelial growth factor）は血管内皮細胞に極めて特異性の高い増殖因

子であり、VEGFとその受容体は発生発育や胎盤形成などの生理的な血管新生において中心的な役割を果たしている。VEGFの受容体としては、F1t-1 (fms-like tyrosine kinase) 及びKDR (kinase insert domain containing receptor) が報告されている (Advances in Cancer Research、第67巻、第281頁-第316頁、1995年)。VEGFとその受容体は、生理的な血管新生のみならず、糖尿病性網膜症、リウマチ性関節炎、固形腫瘍 (Advances in Cancer Research、第67巻、第281頁-第316頁、1995年)、パセドウ病 (甲状腺機能亢進症) (J. Clin. Invest.、第96巻、第1295頁-第1302頁、1995年)、動脈硬化症 (Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.、第19巻、第131頁-第139頁、1999年)などの疾患に見られる病的な血管新生にも中心的な役割を果たしており、そのような疾患の進展に深く関与していることが示唆されている。また、VEGFとその受容体は、血管新生だけではなく、樹状細胞の成熟抑制による腫瘍免疫機能低下 (Nature Medicine、第2巻、第1096頁-第1103頁、1996年)などの病的な症状にも関与していることが示唆されている。したがって、VEGFとその受容体との結合を阻害する物質は、VEGFによる病的な血管新生が関与している種々の疾患の治療及びVEGFによる病的な症状の改善に有用であると考えられる。

【0003】

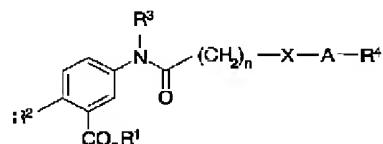
【発明が解決しようとする課題】本発明は、VEGFによって誘導される血管新生が関与する疾患の治療及びVEGFによって誘導される病的な症状の改善のためのVEGF受容体拮抗剤として用いられる化合物を提供する。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の化合物は、下記式(1)

【0005】

【化5】

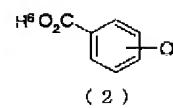


(1)

【0006】(式中、R¹は水素原子又は炭素原子数1-6のアルキル基であり、R²は式R⁵S（式中、R⁵は炭素原子数1-6のアルキル基である。）で表される基又は下記式(2)

【0007】

【化6】

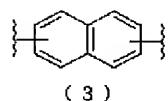


(2)

【0008】(式中、R⁶は水素原子又は炭素原子数1-6のアルキル基である。)で表される基であり、R³は水素原子又は炭素原子数1-6のアルキル基であり、R⁴は炭素原子数14-20のアルキル基であり、Xは下記式(3)

【0009】

【化7】



【0010】又は下記式(4)

【0011】

【化8】



(4)

【0012】[式中、Yは酸素原子又は式NR⁷ (式中、R⁷は水素原子又は単結合である。)で表される基である。]で表される基であり、Aは酸素原子又は式N(R⁸)CO (式中、R⁸は水素原子又は炭素原子数1-6のアルキル基である。)で表される基であり、nは0又は1である。]で表される化合物又はその医薬上許容される塩である。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明において、炭素原子数1-6のアルキル基とは炭素原子数1-6の直鎖状、分岐鎖状又は環状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、シクロブチル基、t-ブ

チル基、シクロプロピルメチル基、ペンチル基、イソペニチル基、シクロペニチル基、シクロブチルメチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、シクロヘキシル基、シクロペニチルメチル基、1-エチルブチル基などが挙げられる。

【0014】本発明において、炭素原子数14-20のアルキル基とは炭素原子数14-20の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばテトラデシル基、オクタデシル基、17-メチルオクタデシル基、17,17-ジメチルオクタデシル基、ノナデシル基、エイコサニル基などが挙げられる。

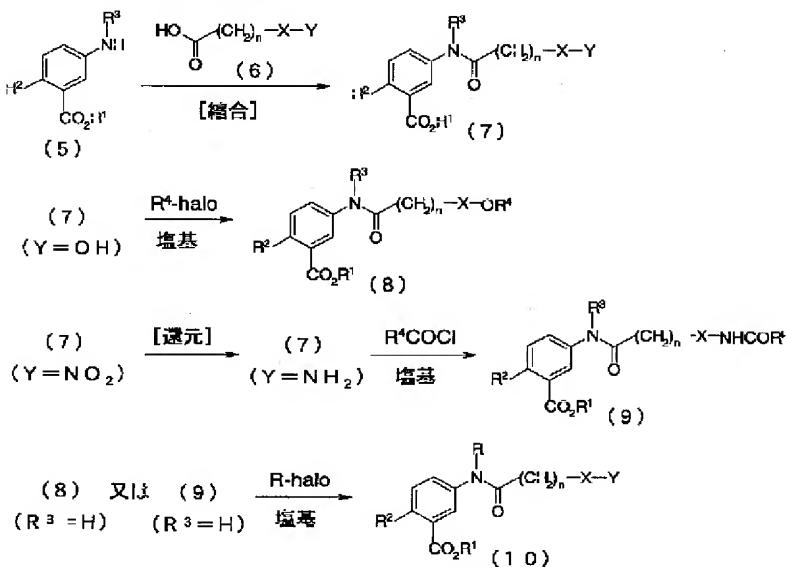
【0015】また、本発明において医薬上許容される塩としては、例えば硫酸、塩酸、磷酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマール酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などが挙げられる。

【0016】式(1)において、R⁴は好ましくは炭素原子数18のアルキル基である。R¹及びR⁶は水素原子又は炭素原子数1-6のアルキル基のいずれでもよいが、特に好ましくは水素原子である。Xは好ましくは式(3)では2位及び6位置換であり、式(4)では2位及び4位置換である。

【0017】本発明の化合物は下記反応式で示される方法で製造することができる。式中、R¹、R²、R³、R⁴、X、A及びnは前記と同意義であり、YはA-R⁴、OH、NO₂又はNH₂であり、haloはハロゲン原子、Rは炭素原子数1-6のアルキル基である。

【0018】

【化9】



【0019】式(5)の化合物を式(6)のカルボン酸と縮合させ、YがA-R⁴である式(7)の本発明化合

物、YがOH又はNO₂である式(7)の化合物を得る。縮合剤としては、1-[3-(ジメチルアミノ)ブ

ロビル] -3-エチルカルボジイミド塩酸塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのような、アミンとカルボン酸からアミドを製造する際に一般的に使用される試薬を用いる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。又は式(6)のカルボン酸を一般的に用いられる方法にて酸ハロゲン化物又は混合酸無水物に変換後、式(5)の化合物と塩基存在下反応させることによって式(7)の本発明の化合物を得ることができる。塩基としてはピリジンやトリエチルアミンなどが用いられる。溶媒としては塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒が挙げられる。

【0020】YがOHである式(7)の化合物を塩基存在下、R⁴-haloと反応させて式(8)の本発明化合物を得ることができる。塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが用いられる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。

【0021】YがNO₂である式(7)の化合物のニトロ基をアミノ基に還元してYがNH₂である式(7)の化合物を得る。還元方法としては塩化アンモニウム、塩酸又は酢酸などの酸存在下での鉄又はスズなどの金属及び金属塩を用いた還元、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金などの触媒を用いた接触還元、パラジウム-炭素触媒存在下キ酸アンモニウムによる還元などが挙げられる。溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトニトリルなどの反応に不活性な溶媒が挙げられる。YがNH₂である式(7)の化合物を塩基存在下、R⁴COClと反応させて式(9)の本発明化合物を得る。塩基としてはピリジンやトリエチルアミンなどが用いられる。溶媒としては塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒が挙げられる。或いは、YがNH₂である式(7)の化合物をカルボン酸R⁴CO₂Hと縮合剤存在下、又はカルボン酸R⁴CO₂Hを一般的に用いられる方法にて混合酸無水物に変換後、塩基存在下反応させることによって式(9)の本発明化合物を得ることができる。縮合剤としては、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのようない、アミンとカルボン酸からアミドを製造する際に一般的に使用される試薬を用いる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。塩基としてはピリジンやトリエチルアミンなどが用いられる。

【0022】R³が水素原子である式(8)及び式(9)の化合物を塩基存在下、R-haloと反応させることにより、YがOR⁴及びNRCOR⁴である式(10)の本発明化合物を得ることができる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどが挙げられる。溶媒としては、N,N-ジメチルホル

ムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。

【0023】R¹がアルキル基である本発明の化合物及びR¹がアルキル基であり、かつR²がアルコキシカルボニル基を含む基である本発明の化合物は、エステル基を加水分解する通常の方法で加水分解し、それぞれR¹が水素原子である本発明の化合物及びR¹が水素原子であり、かつR²がカルボキシル基を含む基である本発明の化合物に導くことができる。

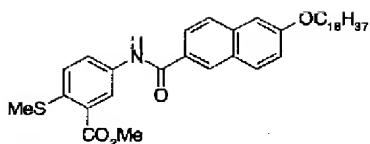
【0024】本発明のVEGF受容体拮抗剤は、上記式(1)で表される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含み、さらに任意の医薬上許容される抗体、希釈剤または賦形剤を含む医薬製剤を含有する。本発明に係る化合物は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術(例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法)によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤(例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、滑潤剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)などを用いることができる。本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で1日1~2000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

【0025】

【実施例】【実施例1】5-アミノ-2-メチルチオ安息香酸メチル 204 mg、6-(オクタデシルオキシ)-2-ナフトエ酸 456 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物278mg及び1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 395 mgの混合物にN,N-ジメチルホルムアミド 10 mlを加え、80°Cにて4.5時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:ヘキサン:酢酸エチル=6:2:1にて溶出)にて精製し、下記化合物1(融点:150~152°C) 232 mgを得た。

【0026】

【化10】

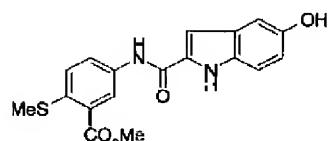


化合物 1

【0027】[実施例2] 実施例1と同様の方法により、下記式で示される5-(5-ヒドロキシインドール-2-カルボキサミド)-2-メチルチオ安息香酸メチル(融点: 79~82°C)及び5-(5-ヒドロキシインドール-2-カルボキサミド)-2-(4-メトキシカルボニルフェニルオキシ)安息香酸メチル(融点: 244~247°C)を得た。

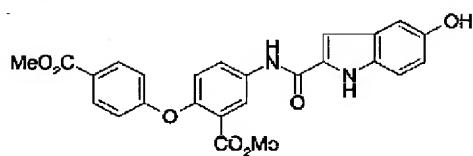
【0028】

【化11】



【0029】

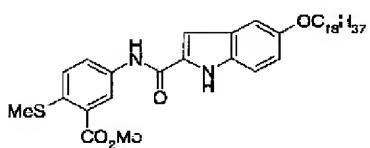
【化12】



【0030】上記化11の化合物 1.49 g及び1-ブロモオクタデカン 1.68 gをN,N-ジメチルホルムアミド 20 mlに溶解させた溶液に無水炭酸カリウム 880 mgを加えて80°Cで3時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:ヘキサン:酢酸エチル=1:3:1にて溶出)にて精製し、5-ヒドロキシ-1-インドリル酢酸エチル(油状物質) 3.17 gを得た。

【0031】

【化13】

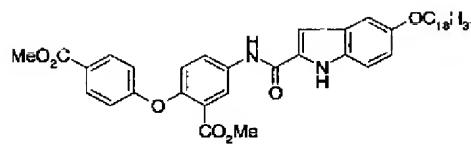


化合物 2

【0032】上記と同様の方法により、化12の化合物を反応させて、下記化合物3(融点: 120~122°C)を得た。

【0033】

【化14】



化合物 3

【0034】[実施例3] 5-ベンジルオキシインドール 2.87 gをN,N-ジメチルホルムアミド 30 mlに溶解させた溶液に油性水素化ナトリウム(60%) 799 mgを加えて室温で20分攪拌した後、ブロモ酢酸エチル 3.22 gを加えて、さらに室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:ヘキサン:酢酸エチル=1:3:1にて溶出)にて精製し、5-ベンジルオキシ-1-インドリル酢酸エチル(油状物質) 3.17 gを得た。

【0035】上記で得た化合物 3.1 gをメタノール 20 ml及び酢酸エチル 20 mlに溶解させた溶液に10%パラジウム-炭素 300 mgを加えて水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。反応液をろ過して触媒を除去し、ろ液を減圧下留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1~3:2にて順次溶出)にて精製後、5-ヒドロキシ-1-インドリル酢酸エチル(油状物質) 1.91 gを得た。

【0036】上記で得た5-ヒドロキシ-1-インドリル酢酸エチル 1.8 g及び1-ブロモオクタデカン 3.28 gをN,N-ジメチルホルムアミド 15 mlに溶解させた溶液に無水炭酸カリウム 1.7 gを加えて80°Cで5時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:ヘキサン:酢酸エチル=1:5:1にて溶出)にて精製し、5-(オクタデシルオキシ)-1-インドリル酢酸エチル(油状物質) 3.17 gを得た。

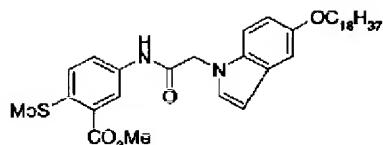
【0037】上記で得た5-(オクタデシルオキシ)-1-インドリル酢酸エチル 1.36 gをエタノール 10 ml及びテトラヒドロフラン 10 mlに溶解させた溶液に水酸化ナトリウム水溶液(水酸化ナトリウム 1.15 g、水 10 ml)を加えて50°Cで1.5時間攪拌した。反応液に10%塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ過後、水にて洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、5-(オクタデシルオキシ)-1-インドリル酢酸(融点: 103~106°C) 1.19 gを得た。

【0038】上記で得た5-(オクタデシルオキシ)-1-インドリル酢酸を実施例1と同様の方法にて反応させて、下記化合物4(融点: 147~148.5°C)を得た。

得た。

【0039】

【化15】



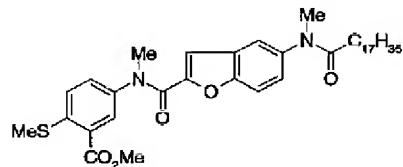
化合物4

【0040】[実施例4] 5-ニトロ-2-ベンゾフランカルボン酸 4.14 gをN,N-ジメチルホルムアミド10 mlに懸濁させた溶液に5-アミノ-2-メチルチオ安息香酸メチル 4.01 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 4.06 g及び1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 7.94 gを加え、室温にて8時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3~3:2にて順次溶出)にて精製し、下記化合物6(油状物質) 3.29 gを得た。

【0043】[実施例5] 油性水素化ナトリウム(60%) 540 mgをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに懸濁させた混合物に3.43 gの化合物5を室温で加えた後、氷冷下でヨウ化メチル1.03 mlを加えて、室温で13.5時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3~3:2にて順次溶出)にて精製し、下記化合物6(油状物質) 3.29 gを得た。

【0044】

【化17】

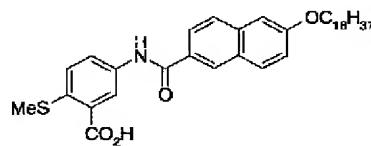


化合物6

【0045】[実施例6] 145 mgの化合物1をエタノール2 mlに懸濁させた溶液に水酸化ナトリウム水溶液(水酸化ナトリウム94 mg、水2 ml)を加えて3.5時間加熱還流した。反応液に5%塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ過後、水にて洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、下記化合物7(融点:233~243°C) 135 mgを得た。

【0046】

【化18】

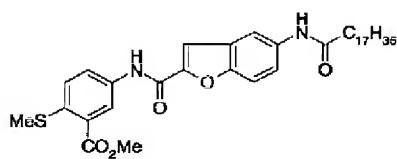


化合物7

【0047】[実施例7] 化合物2~化合物6を用いて実施例6と同様の操作を行い、下記表1に示される化合物を得た。

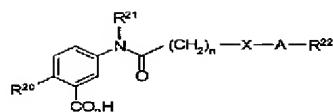
【0048】

【表1】



化合物5

表1



	R ²⁰	R ²¹	n	X	A	R ²²
化合物 8	MeS	H	0		O	C ₁₀ H ₃₇
化合物 9		H	0		O	C ₁₀ H ₃₇
化合物 10	MeS	H	1		O	C ₁₀ H ₃₇
化合物 11	MeS	H	0		NHCO	C ₁₇ H ₃₆
化合物 12	MeS	Me	0		NMeCO	C ₁₇ H ₃₆

【0049】[試験例]

文献 (Cell Growth & Differentiation、第7巻、第213頁-第221頁、1996年) 記載の方法に準拠し、以下の試験を行った。KDR を強制発現させたNIH3T3細胞 (7×10^4 個/well) を24穴コラーゲンコートプレートに播種し、10%子牛血清及び200 μ g/ml Geneticin G418を含むDulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) 中、5%炭酸ガス雰囲気下、37°Cにて24時間培養した。その細胞を緩衝液A [DMEM中に10mM HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid)と0.1% BSA (bovine serum albumin)を含む] 中、4°Cにて30分間プレインキュベートした。その後、培地を緩衝液B (DMEM中に10mM HEPESと0.5% BSAを含む) に交換し、各々の試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解後緩衝液B

結合阻害率 (%) =

$$[1 - \frac{\text{試験化合物添加群の} [^{125}\text{I}] - \text{VEGF 特異的結合量}}{\text{コントロール群の} [^{125}\text{I}] - \text{VEGF 特異的結合量}}] \times 100$$

【0051】この値から試験化合物の50%結合阻害濃度 (IC₅₀) を算出した。その結果を表2に示す。

【0052】

【表2】

表2

	IC ₅₀ (μ M)
化合物 7	0.87
化合物 8	0.49
化合物 9	0.23
化合物 10	0.43
化合物 11	0.25

で所定の濃度に希釈して調製した試験液と[¹²⁵I]-VEGF (最終濃度を25pMにする) を添加し、4°Cにて90分間結合反応を行わせた。反応終了後、細胞を氷冷した緩衝液Aにて3回洗浄した。引き続き、各wellに0.5M NaOH 0.5mlを加え、室温にて30分かけて細胞を融解した。各wellの細胞融解物の放射活性をガンマカウンターにて測定して[¹²⁵I]-VEGFの総結合量を算出した。[¹²⁵I]-VEGFの非特異的結合を、10nMの非標識VEGF共存下での競合アッセイ (competition assay) により測定し、[¹²⁵I]-VEGFの総結合量との差から[¹²⁵I]-VEGFの特異的結合量を算出した。試験化合物の結合阻害率を次の式により計算した。

【0050】

【式1】

【発明の効果】本発明の化合物は、VEGF受容体へのリガンドの結合の阻害活性を有しており、VEGF依存性の血管内皮細胞増殖を阻害することによって血管新生を阻害したり、VEGFによる樹状細胞への成熟抑制を解除することによって低下した免疫機能を正常化させると考えられる。したがって、本発明の化合物は、糖尿病性網膜症、リウマチ性関節炎、固形腫瘍、バセドウ病、動脈硬化症などのVEGFによって誘導される血管新生が関与する疾患の治療剤として期待される。また、本発明の化合物には、癌患者の免疫機能低下などのVEGFの作用によって誘導される病的状況の改善効果が期待される。

フロントページの続き

(51) Int.C1. ⁷	識別記号	F I	(参考)
A 6 1 P 5/14		A 6 1 P 5/14	
9/10		9/10	
	1 0 1		1 0 1
19/02		19/02	
27/02		27/02	
29/00	1 0 1	29/00	1 0 1
35/00		35/00	
37/02		37/02	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 209/08		C 0 7 D 209/08	
209/42		209/42	
307/85		307/85	
(72)発明者 高山 哲男		F ターム(参考) 4C037 QA13	
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製		4C086 AA01 AA02 AA03 BA06 BC13	
薬株式会社内		MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA36	
(72)発明者 佐藤 正和		ZA45 ZA96 ZB07 ZB15 ZB26	
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製		ZC06 ZC42	
薬株式会社内		4C204 BB01 BB09 CB03 DB26 EB02	
(72)発明者 山岸 武弘		FB01 FB24 GB25	
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製		4C206 AA01 AA02 AA03 DA17 DB15	
薬株式会社内		MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA36	
(72)発明者 渋谷 正史		ZA45 ZA96 ZB07 ZB15 ZB26	
埼玉県川口市芝5374-18-601		ZC06 ZC42	
		4H006 AA01 AB20 TA05 TB04 TB61	